

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : 2 717 942

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 94 02322

(51) Int Cl<sup>e</sup> : G 10 K 11/34, A 61 N 7/02

(12)

## BREVET D'INVENTION

B1

(54) PROCÈDE ET APPAREIL DE THERAPIE GENERANT DES ULTRASONS DE HAUTEUR INTENSITE A EFFET DE CAVITATION CONTROLE

(22) Date de dépôt : 01.03.94.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : TECHNOMED INTERNATIONAL SOCIETE ANONYME — FR et INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE INSERM — FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 29.09.95 Bulletin 95/39.

(72) Inventeur(s) : CHAPELON JEAN YVES.

(45) Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention : 31.05.96 Bulletin 96/22.

(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

(74) Mandataire(s) : CABINET HIRSCH.

FR 2 717 942 - B1



La présente invention concerne essentiellement un procédé et un appareil de thérapie, générant des ultrasons de haute intensité à effet de cavitation contrôlé.

On sait que la thérapie par ultrasons, à l'aide de transducteur piézo-électrique activé par des signaux électroniques de type sinusoïdal, permet de créer des lésions tissulaires par échauffement des tissus par absorption des ultrasons. En outre, ces lésions tissulaires peuvent être réalisées dans un volume limité en réalisant la thérapie avec des ultrasons focalisés, ce qui est particulièrement intéressant pour un traitement efficace dans le cadre des thérapies du cancer comme, par exemple de la prostate, du sein, du cerveau, etc.

Les appareils d'hyperthermie par ultrasons existants chauffent les tumeurs à une température modérée de l'ordre de 42,5°C pendant des temps de l'ordre d'une heure.

Etant donné qu'un traitement par hyperthermie peut être insuffisant, il peut être avantageux de chercher à obtenir une température beaucoup plus élevée, par exemple d'environ 80°C; en vue d'une sensibilisation ou d'une destruction complète des cellules. Pour cela, il faut délivrer l'énergie acoustique au tissu dans un temps court, en général de l'ordre de quelques secondes, afin d'éviter notamment les déperditions de chaleur par la perfusion naturelle notamment due à la circulation sanguine, dans le tissu. L'énergie doit être suffisante, ce qui implique d'utiliser des intensités ultrasonores élevées.

Mais on se heurte alors aux problèmes techniques résultants des phénomènes de cavitation qui sont d'autant plus accentués que l'intensité acoustique est forte comme cela est décrit en détail par l'article de K. Hynynen publié dans la revue Ultrasound In Medicine and Biology, vol. 17, N°2, pages 157-171, (1991), ayant pour titre "The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle in vivo".

On appelle cavitation acoustique tout phénomène physique impliquant l'activité de bulles ou microbulles gazeuses mises en mouvement par un champ acoustique.

On distingue en général deux types de cavitation :

- la cavitation stable pour laquelle les parois des bulles oscillent à la fréquence du champ ultrasonore sans trop de conséquence sur les cellules environnantes, mais par contre qui perturbe fortement la transmission ultrasonore en réflé-

chissant ou en diffusant les ondes incidentes. Ce phénomène peut apparaître pour des niveaux de pression très bas dès lors que des bulles sont présentes dans le milieu,

– la cavitation transitoire pour laquelle les bulles grossissent jusqu'à leur taille de résonance avant d'imploser violemment. Dans ce cas, l'énergie accumulée par les bulles est libérée à la fois sous forme d'onde de choc, de chaleur intense (généralement de 1 000 à 20 000°K) et de microjets atteignant des vitesses de 100 m/s. Tout ceci conduit à la création de radicaux libres et à la destruction mécanique des tissus environnants. Généralement, ce phénomène apparaît à partir de pressions incidentes élevées qui définissent ainsi le seuil de cavitation.

Tout milieu vivant contient une certaine quantité de gaz dissous présent sous forme de microgermes de bulles. Sous l'action d'un champ ultrasonore, ces microgermes vont grossir par un phénomène physique appelé diffusion redressée ("rectified diffusion") jusqu'à une taille critique appelée seuil de Blake.

Il y a quelques temps, il a été montré dans un article réalisé par l'inventeur intitulé "Effects of cavitation in the high intensity therapeutic ultrasound" publié aux pages 1 357 à 1 360 du volume 2 de 1991 de la revue Ultrasonics Symposium Proceedings (éditeur B.R. McAvoy) que l'utilisation d'intensités trop élevées, en général supérieures à  $3\ 000\ W/cm^2$  réduisait les effets thérapeutiques du traitement thermique impliquant une destruction des tissus. Pour expliquer ce phénomène, il est supposé qu'à ces intensités les bulles de cavitation qui pouvaient apparaître en avant de la tache focale faisaient office d'écran aux ondes ultrasonores incidentes. Par ailleurs, c'est dans l'optique de réduire les effets de cavitation que F.J. Fry stipule dans le document WO-A-89/07909, qu'il est nécessaire d'inhiber la production de microbulles dans le site focal primaire pour éviter l'apparition de lésions en dehors de ce site (voir page 15 de ce brevet). Dans ces conditions, il est mentionné que l'intensité ne doit pas dépasser  $300\ W/cm^2$  à la fréquence de 1 MHz ou  $2\ 100\ W/cm^2$  à 4 MHz.

K. Hynnen a également montré dans l'article précité qu'une intensité de  $700\ W/cm^2/MHz$  doit être la valeur maximale à utiliser dans les traitements d'hyperthermie puisqu'à des niveaux supérieurs la cavitation induit une absorption d'énergie imprévisible.

En résumé de l'état de la technique antérieure, la cavitation gêne la pénétration des ondes acoustiques dans le tissu et empêche donc que le traitement se fasse de manière prévisible. D'autre part, la cavitation peut provoquer une destruction incontrôlée du tissu, en dehors du volume visé. Il y a donc lieu, quelle que soit l'application envisagée (c'est-à-dire un traitement thermique à température élevée détruisant les tissus, ou à température modérée ou hyperthermie), d'augmenter les seuils de cavitation.

Pour éviter la cavitation, les seules recommandations que l'on peut trouver dans l'art antérieur consistent soit à réduire l'intensité acoustique, soit à émettre d'une façon discontinue, par trains d'ondes de durée déterminée, en respectant un temps d'attente entre les trains, soit enfin d'augmenter la fréquence d'émission.

Or, la réduction de l'intensité acoustique ou une émission discontinue conduisent à réduire l'énergie acoustique transmise au milieu, ce qui limite lélévation de température ou augmente les temps de traitement. Enfin, l'augmentation de la fréquence d'émission limite la profondeur de traitement, l'absorption dans les tissus étant directement proportionnelle à la fréquence comme cela est décrit par Daniels and Al., dans la revue Ultrasound in Medecine and Biology, vol. 13, N°9, 1987) avec l'article intitulé "Ultrasonically induced gas bubble production in agar based gels". Il est à noter également que dans l'art antérieur, pour chauffer les tissus, il est utilisé des ondes sinusoïdales continues, c'est-à-dire que la durée d'émission est très supérieure à la période du signal. Habituellement, il est préconisé d'insonifier le tissu pendant plusieurs secondes à une fréquence comprise entre 1 et 5 MHz.

Certains auteurs ont préconisé au contraire d'utiliser des ondes acoustiques impulsionnelles, de durée de l'ordre de quelques périodes du signal, soit environ quelques microsecondes mais dans un but totalement différent, à savoir soit pour la destruction de concrétiions (lithotritie), soit pour le diagnostic (échographie et Doppler).

Les phénomènes de cavitation produits par ces impulsions ont été étudiés. Par exemple, Fowlkes and Crum dans l'article ayant pour titre "cavitation threshold measurements for microsecond length pulses of ultra-sound" paru dans J. Acoustic Soc. Am. 83, (6), juin 1988, a étudié l'évolution du seuil de cavitation en fonction de la largeur des impulsions et de la fréquence des impulsions. De

même Delius, en étudiant la cavitation produite par des lithotriteurs, recommande de réduire le taux de répétition des ondes acoustiques ("Effects of lithotripter shock waves on tissue and materials", Frontiers on non-linear acoustics, edited by MF Hamilton and DT Blackstock, ElSevier Science Publishers, London, 1990).

5 Or, les méthodes impulsionales ne permettent pas de produire une élévation de température dans le tissu puisque chaque impulsion ne transporte que peu d'énergie et qu'il faut espacer ces impulsions. On ne peut donc pas assimiler les travaux faits avec ces ondes avec les travaux à la base de la présente invention.

10 Ainsi, la présente invention a pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de délivrer le maximum d'énergie au milieu, de préférence des tissus d'un être vivant, en particulier un animal ou un être humain, dans le temps le plus court possible de préférence en réduisant ou en empêchant les phénomènes de cavitation.

15 La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de délivrer le maximum d'énergie au milieu, de préférence des tissus d'un être vivant, en particulier un animal ou un être humain, dans le temps le plus court possible, tout en permettant un contrôle efficace et sûr du dépôt de chaleur, en permettant ainsi de réaliser indifféremment un traitement thermique modéré comme dans le 20 cadre de l'hyperthermie, ou un traitement thermique à température élevée, pour réaliser une destruction des tissus, de préférence en réduisant ou empêchant les phénomènes de cavitation.

25 La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique énoncé ci-dessus d'une manière simple, fiable, peu coûteuse, permettant une large diffusion industrielle et médicale.

30 La présente invention apporte pour la première fois une solution satisfaisante à ces problèmes techniques ainsi définis et présente d'autres avantages techniques qui apparaîtront clairement à l'homme de l'art à partir de la description détaillée qui va suivre de l'invention, incluant les figures annexées qui en constituent une partie intégrante.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention fournit un procédé de génération d'ondes ultrasonores dans un milieu de propagation comprenant l'activation d'au moins un élément transducteur ultrasonore par un signal électrique délivré par un générateur de signal, caractérisé en ce qu'on réduit ou

empêche les phénomènes de cavitation résultant de la propagation des ondes ultrasonores émises par l'élément de transducteur ultrasonore dans le milieu de propagation en utilisant un générateur de signal délivrant un signal électronique large bande.

5        Dans le cadre de l'invention, c'est-à-dire de la description et des revendications, on entend par spectre large bande d'un signal électronique le fait que la largeur de bande du spectre de ce signal vaut environ 50 % de la fréquence centrale. Par exemple, pour un signal à fréquence centrale à 2 MHz, la largeur de bande sera d'environ 1 MHz et comprendra donc des fréquences variant d'environ  
10      1,5 MHz à environ 2,5 MHz.

Selon un mode de réalisation avantageux de ce procédé, on utilise un générateur de signal délivrant un signal électronique aléatoire ou pseudo-aléatoire continu.

15      Dans le cadre de l'invention, c'est-à-dire de la description et des revendications, on entend par signal continu le fait que la durée d'émission du signal est très supérieure à la période du signal, comme cela a aussi été décrit dans la partie introductive de la présente description.

20      Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le générateur de signal précité délivre un signal électronique pseudo-aléatoire de type Gaussien ou Poissonien. Ces signaux peuvent être, par exemple, obtenus par une source de bruit thermique amplifié par un amplificateur électronique.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, le générateur de signal précité délivre un signal électronique pseudo-aléatoire codé de Golay.

25      Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le générateur de signal précité délivre un signal électronique pseudo-aléatoire codé de Barker.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le générateur de signal précité délivre un signal électronique codé de type pseudo-aléatoire de séquence M.

30      Les signaux à séquence "M" ou encore dénommés séquences binaires à longueur maximale sont du type de ceux qui sont décrits au chapitre 6 par Jean-Yves CHAPELON, pages 225 à 236, en particulier à partir de la page 230 du livre "Progress in medical imaging", édité par le Professeur Newhouse éditeur Springer Verlag, New York, année 1988, incorporé ici par référence.

Ces signaux pseudo-aléatoires codés de séquence M, ou de "Golay" ou de "Barker" peuvent être utilisés directement ou peuvent moduler en phase ou en fréquence un signal électronique dont la fréquence porteuse correspond à la fréquence nominale de fonctionnement du transducteur.

5 On préfère en particulier les signaux codés de type pseudo-aléatoire de séquence "M". Ces signaux sont décrits précisément dans "Progress in medical imaging". Il s'agit succinctement de séquences de signaux binaires construits par la répétition pseudo-aléatoire d'impulsions ou "pulses" d'une durée élémentaire. Chacune de ces séquences se répète avec une période de répétition "T" caractéristique de la séquence "M".

10 On peut donner une description plus précise d'un signal de séquence "M" en référence à la figure 4 annexée :

-durée d'impulsion ou "pulse" élémentaire " $\theta$ " :  $0,1 \mu\text{s} < \theta < 100 \mu\text{s}$ , idéalement environ  $1 \mu\text{s}$ ,

15 - période de répétition "T" :  $1 \mu\text{s} < T < 10 \text{ s}$ , idéalement compris entre 0,5 et 5 s.

Les signaux codés de type pseudo-aléatoire, en particulier de type pseudo-aléatoire de séquence "M" actuellement préférés, sont réalisables aisément à partir de circuits électroniques bien connus de l'homme de l'art.

20 Grâce à ces signaux électroniques larges bandes, de préférence aléatoires ou pseudo-aléatoires, on contrôle mieux le dépôt de chaleur et on évite que l'augmentation de température ne soit perturbée par des effets secondaires comme la cavitation, ce qui permet d'éviter une destruction tissulaire spontanée, en particulier dans le cas d'un chauffage modéré comme dans le cadre d'une hyperthermie.

25 D'autre part, dans le cadre d'utilisation d'intensité élevée, l'invention permet d'utiliser des intensités plus élevées et de réduire, pour une même dose ultrasonore, la durée des tirs et par conséquent la durée du traitement, tout en évitant les phénomènes de cavitation ce qui permet de réaliser des traitements de tumeur d'êtres vivants, en particulier des animaux ou des êtres humains, avec une sécurité accrue et en réduisant les risques de dommages au niveau des interfaces.

30 Selon un deuxième aspect, la présente invention fournit également un appareil de thérapie comprenant un dispositif de thérapie proprement dit comprenant au moins un élément transducteur ultrasonore de thérapie et un générateur de

signal délivrant un signal électronique audit élément transducteur ultrasonore, caractérisé en ce que le générateur de signal délivre un signal électronique large bande de type aléatoire ou pseudo-aléatoire.

5 Selon un mode de réalisation avantageux de l'appareil, le générateur de signal délivre un signal aléatoire de type Gaussien ou Poissonien.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, le générateur de signal délivre un signal pseudo-aléatoire codé de Golay, ou un signal pseudo-aléatoire codé de Barker.

10 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux, le générateur de signal délivre un signal pseudo-aléatoire codé à séquence M.

Ce signal pseudo-aléatoire codé à séquence M présente de préférence une fréquence présentant une durée d'impulsion élémentaire  $\theta$  comprise entre  $0,1 \mu\text{s}$  et  $100 \mu\text{s}$ , idéalement d'environ  $1 \mu\text{s}$ , et une période de répétition T comprise entre  $1 \mu\text{s}$  et  $10 \text{ s}$ , idéalement compris entre  $0,5$  et  $5 \text{ s}$ .

15 Dans l'un ou l'autre des aspects de l'invention, pour améliorer l'efficacité de la réduction ou de l'empêchement des effets de cavitation, on utilisera de préférence un transducteur ultrasonore lui-même à large bande, c'est-à-dire que ce transducteur ultrasonore génère des ondes ultrasonores lorsqu'il est excité par un signal, dont la fréquence est sensiblement différente de sa fréquence nominale.

20 Habituellement, on peut utiliser deux types de transducteurs pour la génération d'ondes ultrasonores continues à but thérapeutique. Il s'agit d'une part des transducteurs ultrasonores classiques qui sont essentiellement formés d'une céramique piézoélectrique. Ces céramiques ont une impédance acoustique très différente de celle du milieu de propagation et en conséquence leur couplage avec 25 ce milieu est faible. Il en résulte que la céramique vibre fortement lorsqu'elle est excitée par un signal électrique et que le transducteur ultrasonore résultant est à bande de fréquence étroite.

Pour la thérapie antérieurement réalisée avec des ondes ultrasonores, ces transducteurs sont appropriés dans la mesure où les signaux de contrôle sont 30 eux-mêmes à bande étroite.

Dans le cadre de l'invention, on élargira la bande de fréquence des transducteurs ultrasonores en appliquant avantageusement à la surface de la céramique différents types de traitements qui modifient le couplage ultrasonore avec le milieu de propagation. En particulier, on déposera dans ce cas sur la céramique une

couche de matériaux d'impédance acoustique intermédiaire entre la céramique et le milieu de propagation et d'épaisseur appropriée, cette couche étant appelée "couche quart-d'onde". On pourra aussi déposer à l'arrière de la céramique, entre celle-ci et l'air, un revêtement que l'on appelle "backing". Ces deux types de 5 traitement de la céramique conduisent à réaliser un transducteur ultrasonore à large bande.

Un autre type de transducteur à large bande peut être réalisé en matériaux de type composite et qui est particulièrement adapté à la mise en oeuvre de la présente invention pour la réduction ou l'empêchement des effets de cavitation.

10 On obtient ainsi les avantages techniques déterminant précédemment énoncés.

D'autres caractéristiques apparaîtront également à l'homme de l'art à partir de la description suivante, incorporant les dessins qui en font une partie intégrante, ainsi que des revendications qui font également partie de la présente 15 description.

L'invention va maintenant être décrite avec un mode de réalisation actuellement préféré donné simplement à titre d'illustration et qui ne saurait donc en aucune façon limiter la portée de l'invention, en référence aux dessins annexés, dans lesquels :

20 – la figure 1 représente un schéma de principe général d'un appareil de thérapie connu pour réaliser une thérapie des tissus d'un être vivant, comprenant un dispositif mono ou multitransducteur ayant un ou des transducteurs piézo-électriques, en forme de coupelle sphérique, permettant une focalisation géométrique dans l'axe de propagation comme visible à la figure 1 ;

25 – la figure 2 représente la courbe formée par une onde sinusoïdale en fonction du temps  $t$  en abscisse avec l'amplitude  $A$  en ordonnée, selon l'art antérieur telle qu'utilisée dans le cadre d'un dispositif générateur d'ondes ultrasonores conforme à la figure 1 ;

30 – la figure 3 représente un schéma de principe général d'un appareil de thérapie selon la présente invention pour réaliser une thérapie des tissus d'un être vivant, comprenant un dispositif de génération d'un signal électronique large bande, de préférence aléatoire ou pseudo-aléatoire transmis au dispositif transducteur piézoélectrique pour la génération d'une onde ultrasonore, l'onde du signal aléatoire ou pseudo-aléatoire étant représentée schématiquement à la figure

3 et en détail à la figure 4 en fonction du temps exprimé en microsecondes en abscisse, et de l'amplitude exprimée en ordonnée ;

5 - la figure 5 représente un schéma de principe d'une installation permettant de mettre en évidence la réduction de la cavitation en utilisant un signal électronique de type aléatoire ou pseudo-aléatoire pour exciter le transducteur ultrasonique ;

10 - la figure 6 représente les résultats obtenus avec l'appareillage de la figure 5 sous forme de courbe, respectivement la courbe référencée 2 avec le signal aléatoire ou pseudo-aléatoire selon la présente invention des figures 3 et 4 représentée par les signes  $- \diamond -$ , et la courbe référencée 1 avec le signal sinusoïdal selon l'art antérieur du type utilisé dans les figures 1 et 2, représentée par les signes  $- \bullet -$ , en fonction de la puissance transmise par le transducteur, exprimée en Watt en abscisse et avec en ordonnée la valeur en nano-ampère donnée par un ampèremètre intégrant la quantité totale de lumière émise par le luminol utilisé.

15 En référence à la figure 1, on a représenté schématiquement un appareil de thérapie connu représenté par le numéro de référence général 10, pour réaliser la thérapie de tissus d'un être vivant.

20 Cet appareil de thérapie 10 comprend un dispositif de thérapie proprement dit ici sous forme de calotte sphérique 22 à focalisation naturelle comprenant un ou plusieurs éléments transducteurs piézoélectriques, en particulier un monoélément transducteur piézoélectrique référencé 23 ayant sensiblement la même dimension que la calotte sphérique 22, comme cela est bien connu à l'homme de l'art et aucune description complémentaire n'apparaît nécessaire. Un exemple de réalisation d'un tel dispositif de thérapie est, par exemple, sous forme 25 de calotte sphérique 22 de diamètre 100 mm à focalisation naturelle à la distance focale de 100 mm, ayant une fréquence de fonctionnement de 1 MHz environ, réalisé avec un seul élément transducteur piézoélectrique 23.

30 L'élément transducteur 23 est relié via un dispositif amplificateur 30 à un générateur de signal 40 qui peut être lui-même commandé par une centrale de commande 50.

On notera que selon un autre mode de réalisation possible, la calotte sphérique 22 à focalisation naturelle peut être subdivisée en réseau annulaire, bien connu à l'homme de l'art, ou en mosaïque, également bien connu à l'homme de l'art, et aucune description complémentaire n'apparaît nécessaire. Dans ce cas,

chaque élément transducteur annulaire ou en mosaïque est relié via un dispositif amplificateur comprenant des amplificateurs individuels et un dispositif de lignes en retard comprenant des lignes individuelles à retard comprenant des lignes individuelles à retard, un générateur de signaux communs tel que le générateur de signal 40 lui-même commandé par une centrale de commande telle que la centrale 50. La centrale de commande commande alors les lignes à retard en fournissant la valeur de retard nécessaire à chaque ligne pour obtenir une focalisation à la distance de focalisation recherchée.

Grâce à cette conception de l'appareil, il est possible de réaliser une 10 focalisation dynamique électronique avec variation à volonté de la distance focale.

Dans le cadre de l'appareil de l'art antérieur représenté à la figure 1, lorsqu'on fait générer par le générateur 40 un signal électronique classique de type sinusoïdal, comme représenté schématiquement à la sortie de l'amplificateur 30 et de manière plus détaillée à la figure 2, par exemple une fréquence d'environ 15 1 MHz, on obtient une focalisation naturelle dans la zone focale F définissant le volume de traitement T.V.

Avec un tel signal sinusoïdal continu, c'est-à-dire présentant une 20 durée nettement supérieure à la valeur de la fréquence par valeur de la période, en général de plusieurs secondes par rapport à une fréquence de 1 MHz, les bulles de gaz présentes dans les tissus, ou générées spontanément par les ondes ultrasonores, référencées B, présentes à l'avant des divers interfaces, par exemple de la zone focale F ou de l'interface avec la peau S du patient P, vont osciller au bout de quelques pulsations à la fréquence  $f_p$ , appelée fréquence de pompage. Le diamètre de ces bulles de gaz B va augmenter à chaque pulsation selon le phénomène de 25 diffusion rectifiée, en anglais "rectified diffusion", pour atteindre une valeur maximale caractéristique de la fréquence  $f_p$  ou seuil de Blake. Lorsque l'intensité du champ acoustique dépasse le seuil de cavitation, ce qui est pratiquement toujours le cas dans le cas de traitement thérapeutique, la bulle implose en libérant de l'énergie. Ce seuil de cavitation est représenté par la référence générale C à la 30 figure 2 pour des intensités du signal sinusoïdal ayant une amplitude relativement importante.

Ceci constitue un inconvénient majeur de l'état de la technique antérieure.

Dans ces conditions, et en référence à la figure 3, on a représenté un appareil selon la présente invention, représenté par le numéro de référence générale 100. Pour les pièces identiques ou de fonction identique à celles de l'appareil de l'art antérieur, on utilisera le même numéro de référence mais simplement augmenté de 100. Ainsi, le dispositif de thérapie proprement dit est référencé 120, la calotte sphérique 122 et l'élément transducteur piézoélectrique 123, le dispositif amplificateur 130, le dispositif générateur de signal électronique 140 et la centrale de commande 150.

Dans le cadre de l'appareil selon l'invention, le dispositif générateur de signal 140 délivre un signal électronique large bande appelé A.S. représenté à la figure 3 à la sortie du dispositif amplificateur 130, et de manière plus détaillée à la figure 4.

Dans le cadre de l'invention, le transducteur ultrasonore peut être lui-même en large bande en étant réalisé comme précédemment décrit.

Dans le cadre de l'invention et pour la réalisation d'une sonde endorectale pour le traitement de la prostate, on préfère utiliser un transducteur en forme de calotte sphérique d'un diamètre d'environ 35 mm à focalisation naturelle à la distance focale de 35 mm, tandis qu'on utilisera de préférence un signal à fréquence centrale d'environ 2,25 MHz.

Comme il a été précédemment indiqué, on entend par spectre large bande dans le cas de la présente description et des revendications, le fait que la largeur de bande du spectre de ce signal vaut environ 50 % de la fréquence centrale. Par exemple, pour un signal à fréquence centrale à 2 MHz, la largeur de bande sera d'environ 1 MHz et comprendra donc des fréquences variant d'environ 1,5 MHz à environ 2,5 MHz.

Dans le cadre de l'invention, et plus particulièrement dans le but de réduire ou empêcher les phénomènes de cavitation résultant de la propagation des ondes ultrasonores émises par l'élément transducteur ultrasonore 123 dans le milieu de propagation PM1, PM2, le générateur de signal 140 délivre un signal électronique large bande aléatoire ou pseudo-aléatoire, référencé A.S. à la figure 3 et à la figure 4. La fréquence centrale est généralement comprise entre 20 MHz et 0,5 MHz.

On observera que dans le cadre de l'invention, l'utilisation de signaux aléatoires ou pseudo-aléatoires fournit un spectre du champ ultrasonore d'excita-

tion qui est un spectre à fréquence multiple dont le caractère aléatoire d'apparition limite la croissance des bulles, de telle sorte qu'elles atteignent rarement les diamètres critiques à partir desquels se produise les effets de cavitation.

5       Ainsi, l'invention permet de limiter ou d'empêcher les phénomènes de cavitation.

Le signal aléatoire ou pseudo-aléatoire délivré par le générateur de signal 140 est du type précédemment décrit et peut être, par exemple, un signal électronique pseudo-aléatoire codé de Golay ou de Barker qui sont bien connus à l'homme de l'art, en particulier à partir de la description précédente.

10      Il peut également s'agir d'un signal électronique codé de type pseudo-aléatoire de séquence M, de préférence ayant une durée d'impulsion élémentaire thêta comprise entre 0,1  $\mu$ s et 100  $\mu$ s, une période de répétition T comprise entre 1  $\mu$ s et 10 s.

15      Il peut également s'agir d'un signal aléatoire de type Gaussien ou Poissonien.

Il est à noter que le signal électronique représenté à la figure 3 et en détail à la figure 4 est un signal électronique pseudo-aléatoire à séquence M dont la période T est comprise entre 1  $\mu$ s et 10 s et la durée d'impulsion élémentaire thêta ( $\theta$ ) est comprise entre 0,1  $\mu$ s et 100  $\mu$ s.

20      En référence à la figure 5, on a représenté un appareillage qui permet de mettre en évidence la réduction de la cavitation lorsqu'on utilise des signaux électroniques ou codes pseudo-aléatoires selon la présente invention, grâce à l'emploi du luminol. Ce composé chimique est connu pour émettre des photons (fluorescence) lorsqu'il est en présence de cavitation comme décrit dans l'article de FOWLKES et al. dans la revue J. Acoust. Soc. Am. Vol 83, de juin 88, pages 2190-2200, ayant pour titre "Cavitation threshold measurements for microsecond length pulses of ultrasounds".

30      Cet appareil comprend schématiquement en référence à la figure 5 un générateur de fréquence 160 associé à un générateur de code 170, l'ensemble de ces deux générateurs 160 et 170 correspondant au générateur de signal électronique 140 de la figure 3, couplé à un dispositif amplificateur 130 pour délivrer un signal électronique de type pseudo-aléatoire ou aléatoire selon la présente invention, par exemple de séquence M à l'élément transducteur 123 placé dans une cuve 180 contenant une solution de luminol 182. Dans la solution de luminol 182,

non seulement le transducteur 123 est immergé, mais également un dispositif photomultiplicateur 184 relié lui-même à un nanoampèremètre à aiguille 186 permettant de donner une mesure en nanoampère proportionnelle à la photoluminescence obtenue grâce au luminol.

5 La solution de luminol 182 est obtenue à partir d'une solution d'eau distillée déminéralisée et saturée en air à pression atmosphérique, et du luminol (aminophthalhydrazide, 1,4 mmol dissous préalablement dans du diméthylsulfoxyde ou DMSO grade hplc). La solution est tamponnée avec du CAPS (3-cyclohexylamino, 1-propane sulfonique acide), 25 mmol et équilibrée à pH 10  
10 avec de la soude 0,1 M.

15 Pour cette expérience, l'élément transducteur ultrasonore 123 utilisé présente un diamètre de 5 cm, et focalise à 97 mm. La cuve est ici une cuve de 40 ml cylindrique disposée horizontalement, présentant une longueur de 5 cm dans laquelle l'effet de focalisation n'intervient pas, de sorte que l'énergie est répartie dans toute la cuve. La fréquence de résonance du transducteur est de 1,11 MHz, valeur obtenue au maximum de sonoluminescence de l'eau.

20 Le photomultiplicateur est, par exemple, de type R374 Hamamatsu qui comprend un système optique de lentilles pour recevoir la fluorescence émise par le luminol. La cuve 180 est isolée optiquement pour éviter toute interférence lumineuse. Le photomultiplicateur 184 est alimenté par un petit générateur non représenté ici et le signal lumineux est lu sur l'ampèremètre 186 qui intègre la quantité totale de lumière émise par le luminol.

25 Le transducteur 123 est connecté à l'amplificateur de puissance 130, par exemple de type Ampar 801, Prana, qui présente une bande passante allant de 0,1 à 1,8 MHz. Le générateur de signal électronique ou code pseudo-aléatoire de séquence M est de fabrication INSERM, ayant une période T d'environ 60 ms, et une durée d'impulsion élémentaire théta de 1,8  $\mu$ s et synchronisé par un générateur de fonction de type HP 8116 A. Le wattmètre 132 est de type digital de chez Rhode & Schwarz référence NAP et permet de contrôler les puissances incidente et  
30 réfléchie.

Pour ce wattmètre 132, les références indiquées à la figure 5 ont les significations suivantes :

- "PdNC" = puissance directe d'un signal non codé, c'est-à-dire d'un signal sinusoïdal de l'art antérieur,

- "PrNC" = puissance réfléchie d'un signal non codé, c'est-à-dire d'un signal sinusoïdal de l'art antérieur,
- "PdC" = puissance directe d'un signal codé, c'est-à-dire de type aléatoire ou pseudo-aléatoire de l'invention,
- 5 - "PrC" = puissance réfléchie d'un signal codé, c'est-à-dire de type aléatoire ou pseudo-aléatoire de l'invention.

Les mesures sont effectuées à différentes puissances d'une part avec un signal non codé (NC) (signal monochromatique à 1,11 MHz) ou sinusoïdal continu de type de l'art antérieur, tel que le signal S<sub>1</sub> des figures 1 et 2, qui permet d'obtenir 10 la courbe 1 avec les cercles ou points de la figure 6, à titre de comparaison.

D'autre part, ce même signal modulé par un code pseudo-aléatoire permet d'obtenir un signal électronique pseudo-aléatoire de séquence M selon la présente invention tel que représenté aux figures 3 et 4 référencé AS qui permet d'obtenir la courbe 2 avec les losanges de la figure 6.

15 Dans les deux cas, le signal généré est maintenu jusqu'à obtention d'une valeur plateau de luminescence. L'injection de la solution dans la cuve se fait manuellement avec une seringue de 50 ml et toujours de la même façon.

Pour chaque puissance testée, la mesure est répétée 4 fois avec la 20 même solution. Entre ces quatre mesures, la solution est aspirée de la cuve de mesure puis réinjectée afin de garder un degré de saturation constant. Par contre, lors du passage à une puissance autre, la solution est jetée et renouvelée.

La température est relativement stable (23–28°C), le temps d'irradiation étant court et le transducteur étant seulement refroidi par l'arrière avec un circuit d'eau froide (non représenté) sur sa partie métallique.

25 Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau I ci-après.

$V_{in}$  (mV) correspond à la tension d'entrée sur l'amplificateur de puissance 130 de type Prana.  $P_d$  et  $P_r$  correspondent respectivement aux puissances directes et réfléchies lues sur le wattmètre 132, tandis que  $P_{Trans}$  est la puissance transmise par le transducteur ( $P_{Trans} = P_d - P_r$ ). Lum représente la valeur de luminescence lue sur le nanoampèremètre 186. Les indices C et NC caractérisent respectivement un signal codé de type aléatoire ou pseudo-aléatoire (A.S.) selon la 30 présente invention (figures 3 et 4) et un signal non codé, c'est-à-dire sinusoïdal de type S<sub>1</sub> selon l'art antérieur (figures 1 et 2).

Les valeurs de luminescences obtenues à partir d'un signal codé selon l'invention sont représentées par la courbe 2 avec des losanges à la figure 6, et avec un signal non codé sinusoïdal de l'art antérieur par la courbe 1 par des cercles ou points à la figure 6, en fonction de la puissance du signal transmis par le transducteur exprimée en Watt. Pour des valeurs inférieures à 10 W, la luminescence mesurée pour les deux signaux correspond à la luminescence naturelle de l'eau.

Le seuil de cavitation est obtenu autour de 12 à 15 W pour le signal non codé, de type sinusoïdal continu de l'art antérieur alors qu'il n'est jamais atteint dans la gamme de puissance utilisée avec le signal codé de type aléatoire ou pseudo-aléatoire selon la présente invention.

Il n'a pas été possible de faire des mesures au-delà de 40 W sans mettre en danger le transducteur ultrasonore 123.

Vin (mV)	PdNc (W)	PrNc (W)	PdC (W)	PrC (W)	LumNC (nA)	LumC (nA)	PTransNC (W)	PTransC (W)
34	13,0	0,6	31,5	19,0	29	49	12,4	12,5
39	15,3	0,6	39,5	24,1	130	61	14,7	15,4
44	20,0	0,9	50,8	31,1	600	71	19,1	9,7
49	26,3	1,5	61,2	37,2	1400	78	24,8	24,0
55	32,1	1,7	77,8	47,8	2600	95	30,4	30,0
62	41,0	2,2	98,3	59,6	4325	89	38,8	38,7

15

Ainsi, on constate de manière inattendue qu'avec un signal électronique large bande selon la présente invention, et par exemple un signal électronique codé de type pseudo-aléatoire ou aléatoire, aucun phénomène de cavitation n'apparaît dans la gamme de puissance utilisée pour l'expérience, ce qui se traduit par l'obtention d'une courbe de luminescence constante en fonction de la puissance, contrairement à la courbe 1 obtenue avec un signal sinusoïdal conforme à l'art antérieur.

Ceci constitue un résultat surprenant de la présente invention.

Naturellement la présente invention comprend tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs diverses combinaisons.

Par ailleurs, les figures 3 à 6 font partie intégrante de la présente invention et donc de la présente description.

DUPLICATA

REVENDICATIONS

- 1.- Procédé de génération d'ondes ultrasonores dans un milieu de propagation, comprenant l'activation d'au moins un élément transducteur ultrasonore par un signal électronique délivré par un générateur de signal, caractérisé en ce qu'on réduit ou empêche les phénomènes de cavitation résultant de la propagation des ondes ultrasonores émises par l'élément de transducteur ultrasonore dans le milieu de propagation en utilisant un générateur de signal délivrant un signal électronique large bande.
- 5 2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise un général de signal délivrant un signal électronique aléatoire ou pseudo-aléatoire.
- 15 3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le générateur de signal précité délivre un signal électronique pseudo-aléatoire codé de Golay.
- 20 4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le générateur de signal précité délivre un signal électronique pseudo-aléatoire codé de Barker.
- 25 5.- Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que le générateur de signal précité délivre un signal électronique codé de type pseudo-aléatoire codé de séquence M, de préférence ayant une durée d'impulsion élémentaire thêta comprise entre 0,1  $\mu$ s et 100  $\mu$ s, idéalement 1  $\mu$ s, une période de répétition T comprise entre 1  $\mu$ s et 10 s, idéalement comprise entre 0,5 et 5 s.
- 30 6.- Appareil de thérapie comprenant un dispositif de thérapie (120) proprement dit comprenant au moins un élément transducteur ultrasonore de thérapie (123) et un générateur de signal (140) délivrant un signal électronique audit élément transducteur ultrasonore, caractérisé en ce que le générateur de signal (140) délivre un signal électronique large bande de type aléatoire ou pseudo-aléatoire (A.S.).
- 35 7.- Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce que le générateur de signal (140) délivre un signal aléatoire de type Gaussien ou Poissonien.

8.- Appareil selon la revendication 7, caractérisé en ce que le générateur de signal (140) délivre un signal pseudo-aléatoire codé à séquence M, de fréquence présentant une durée d'impulsion élémentaire thêta comprise entre 0,1  $\mu$ s et 100  $\mu$ s, idéalement d'environ 1  $\mu$ s, à une période de répétition T comprise entre 1  $\mu$ s et 10 s, idéalement comprise entre 0,5 et 5 s.

9.- Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce que le générateur de signal (140) précité délivre un signal pseudo-aléatoire codé de Golay, ou un signal pseudo-aléatoire codé de Barker.

10. - Appareil selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que l'élément transducteur ultrasonore (123) est un élément transducteur à large bande.

11.- Appareil selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisé en ce que l'élément transducteur ultrasonore (123) est choisi parmi le groupe consistant en un mono-élément, un réseau annulaire ou d'une mosaique d'éléments transducteurs ultrasonores, de préférence l'élément transducteur ultrasonore de thérapie étant du type focalisé, en particulier à focalisation géométrique, par exemple sous forme de coupelle sphérique.

12.- Utilisation, dans un appareil de thérapie comprenant au moins un élément transducteur ultrasonore de thérapie (123) et un générateur de signal (140) délivrant un signal électronique au(x) dit(s) éléments transducteur(s) ultrasonore(s), d'un signal électronique large bande de type aléatoire ou pseudo-aléatoire (A.S.) pour réduire ou empêcher les phénomènes de cavitation.

13.- Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit signal électronique large bande est un signal aléatoire de type Gaussien ou Poissonien.

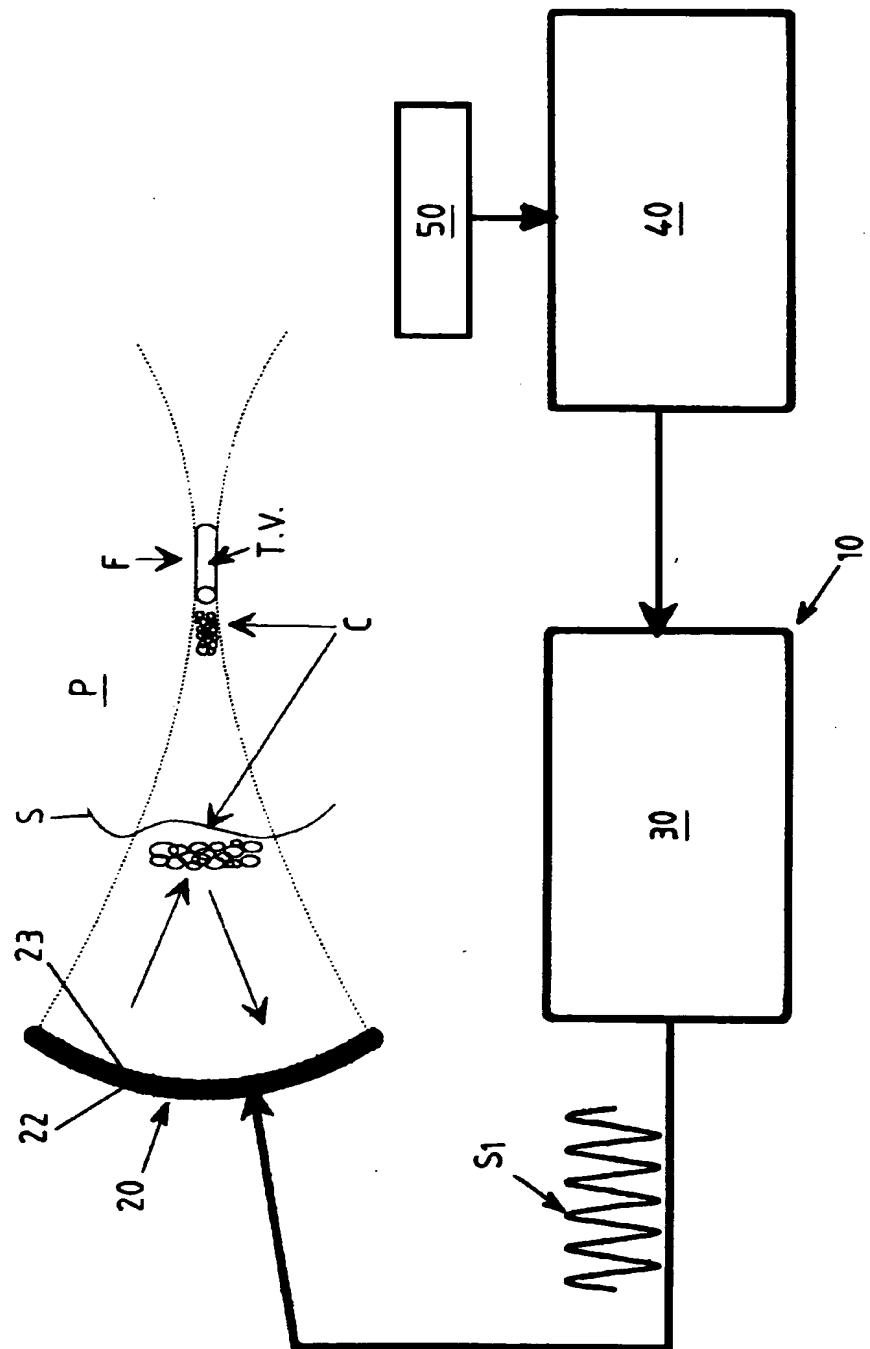
14.- Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit signal électronique large bande est un signal pseudo-aléatoire codé à séquence M, de fréquence présentant une durée d'impulsion élémentaire thêta comprise entre 0,1  $\mu$ s et 100  $\mu$ s, idéalement

d'environ 1  $\mu$ s, à une période de répétition T comprise entre 1  $\mu$ s et 10 s, idéalement comprise entre 0,5 et 5 s.

15.- Utilisation selon la revendication 12,  
caractérisée en ce que ledit signal électronique large  
5 bande est un signal pseudo-aléatoire codé de Golay ou un  
signal pseudo-aléatoire codé de Barker.

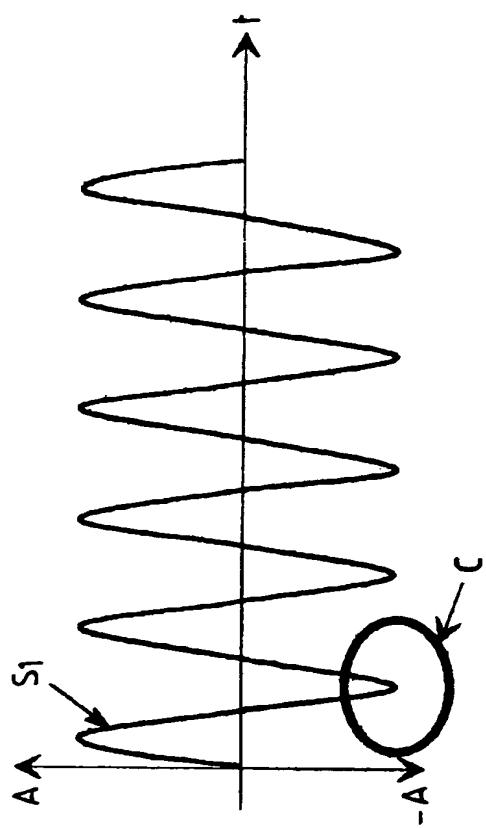
**DUPLICATA**

**G. DESROUSSEAUX**  
**94-0901**

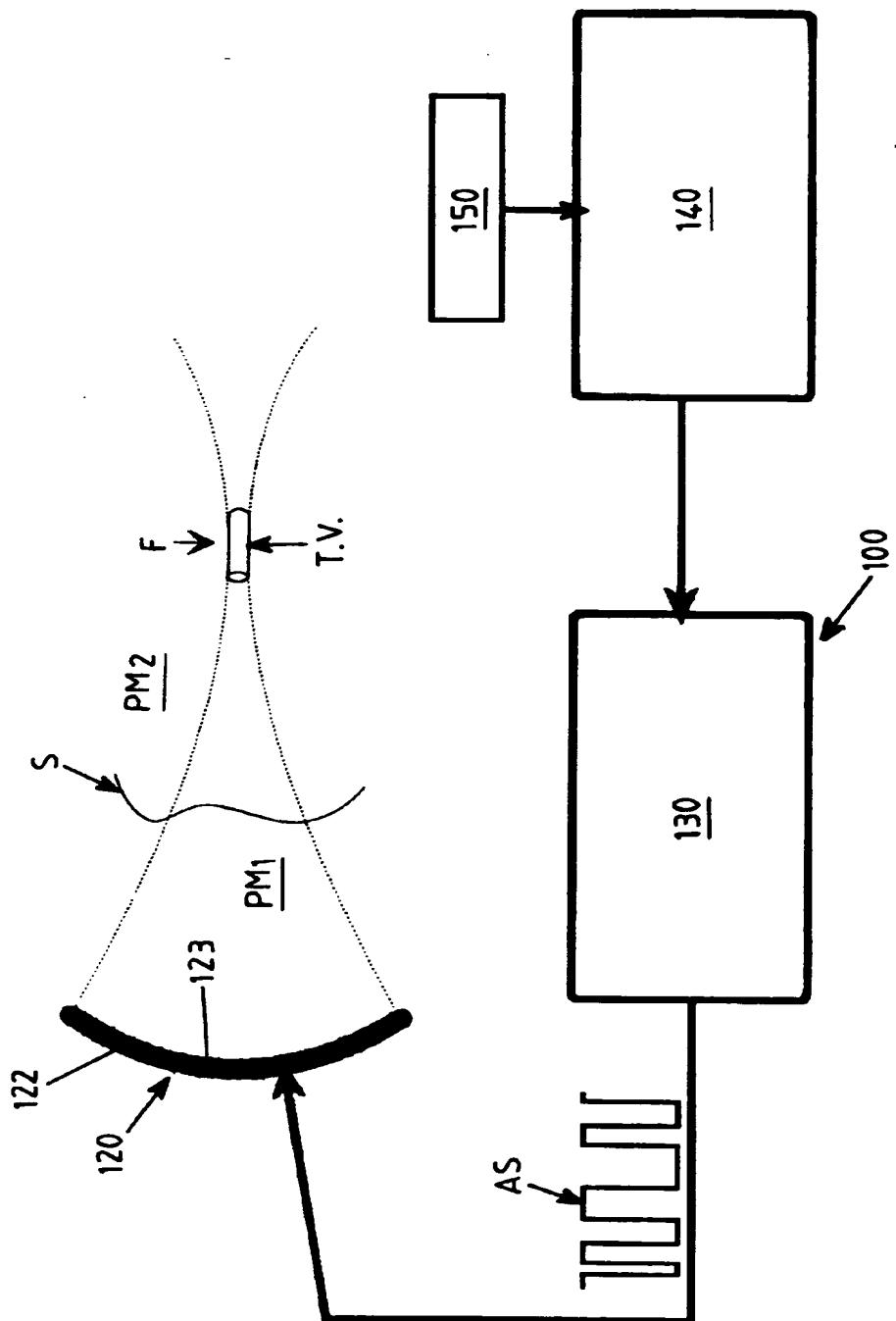


**FIG.1 ART ANTERIEUR**

2/6

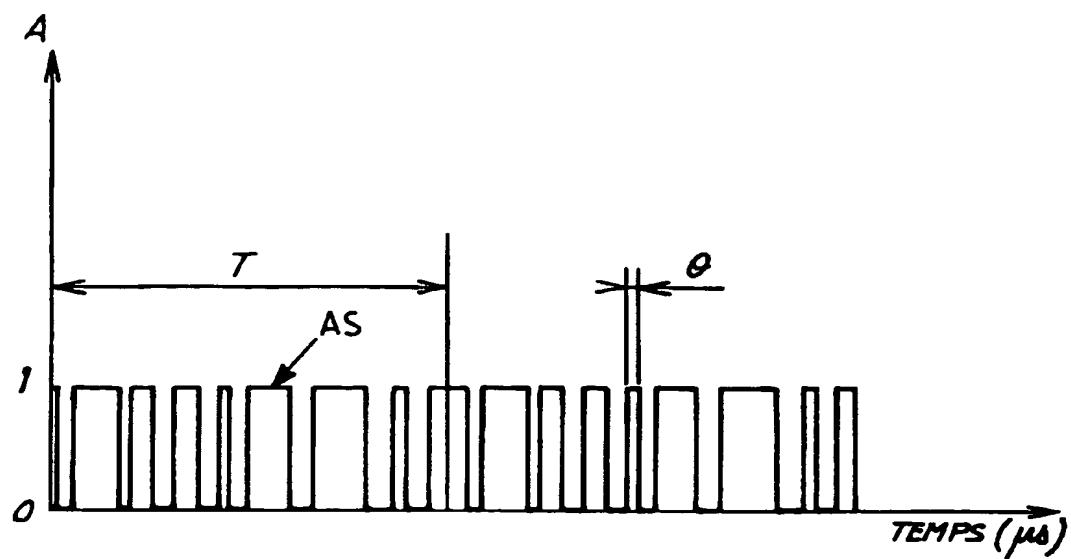


**FIG.2 ART ANTERIEUR**

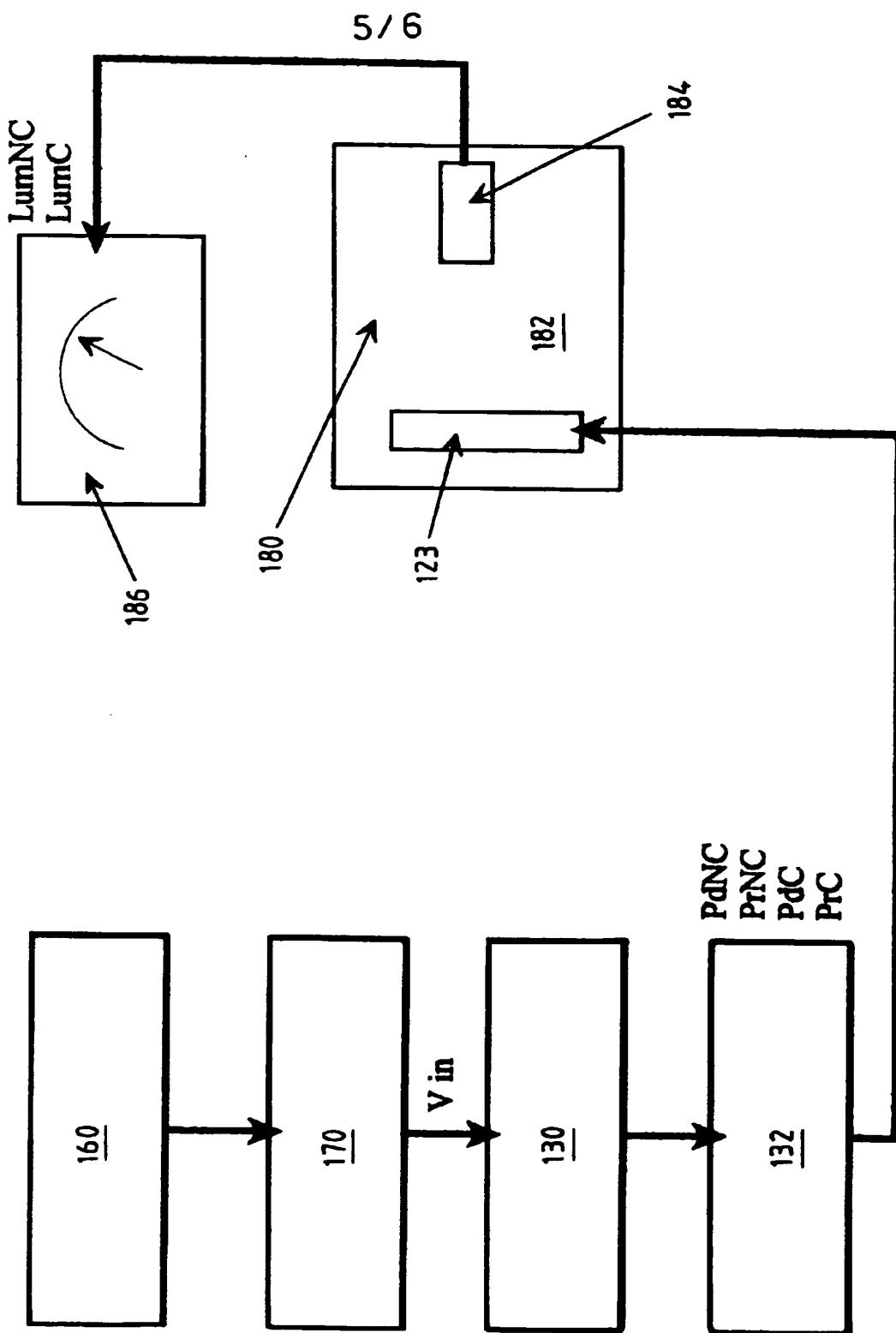


**FIG.3 INVENTION**

4 / 6

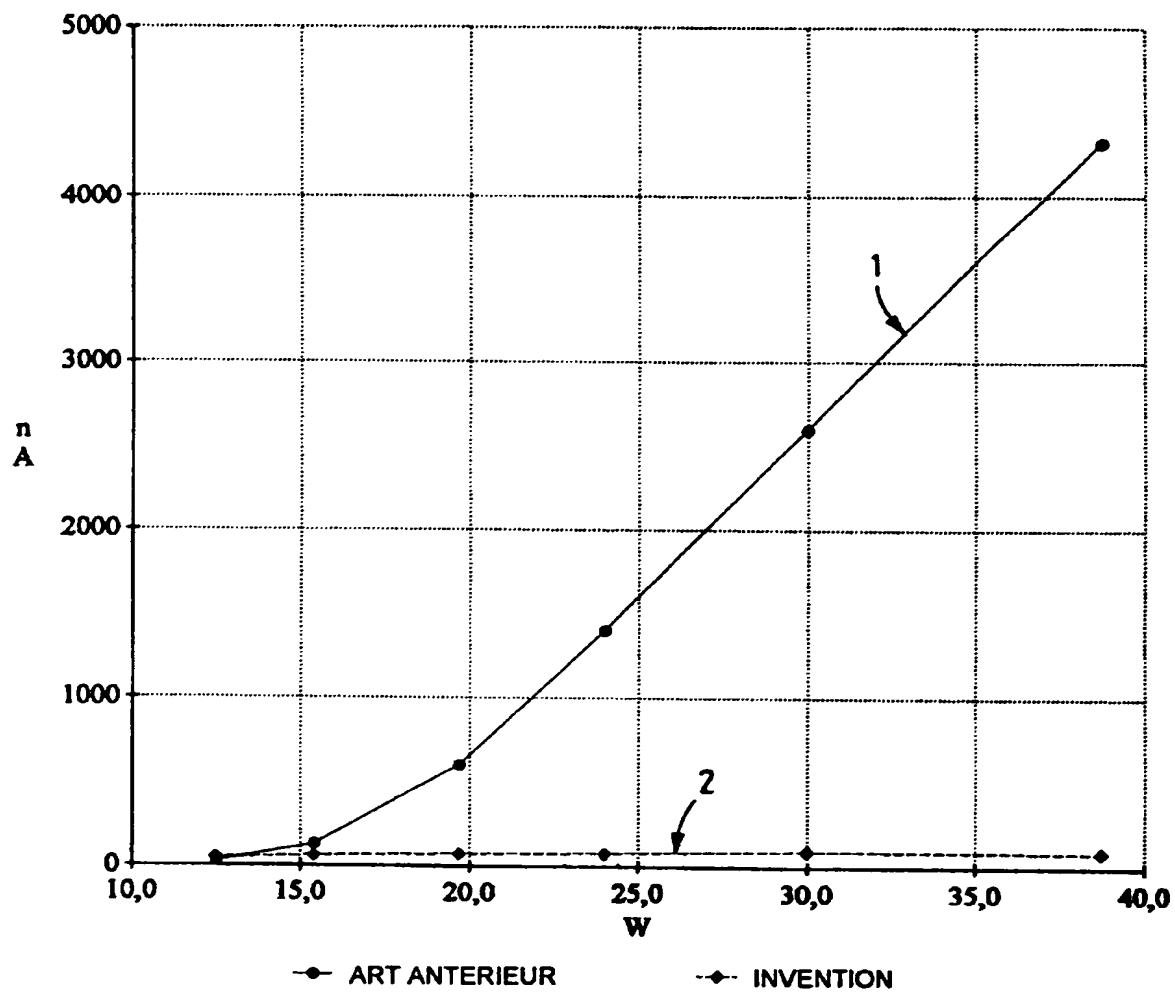


**FIG.4 INVENTION**

**FIG.5**

2717942

6/6



**FIG.6**

# RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14 et L.612-17 du code de la propriété intellectuelle;  
articles 40 à 53 du décret n° 79-822 du 19 septembre 1979 modifié

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence manifeste de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

## CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- Le demandeur a maintenu les revendications.
- Le demandeur a modifié les revendications.
- Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n' étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**2717942**

N° d'enregistrement national : 94 02322

N° de publication :

**1.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN  
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

<b>Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)</b>	<b>Revendications du brevet concernées</b>
NEANT	

**2.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT  
L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL**

EP-A-0 274 136 (PUSKAS)

US-A-3 866 068 (KRENICKI ET AL.)

DE-A-25 24 555 (MITSUBISHI JUKOGYO K.K.)

FR-A-2 685 211 (TECHNOMED INTERNATIONAL)

PROCEEDINGS OF 1991 ULTRASONICS SYMPOSIUM, vol.1, Décembre 1991,  
WALT DISNEY WORLD VILLAGE, LAKE BUENA VISTA, FLORIDA, USA  
pages 1357 - 1360 J. Y. CHAPELON ET AL.

JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA,  
vol.83, no.6, Juin 1988, NEW YORK US pages 2190 - 2201 J. B. FOWLKES ET AL.

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE  
DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

<b>Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)</b>	<b>Revendications du brevet concernées</b>
NEANT	